

MACHINE-ASSISTED TRANSLATION (MAT):**(19)【発行国】**

日本国特許庁 (J P)

(19)[ISSUING COUNTRY]

Japan Patent Office (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(12)[GAZETTE CATEGORY]

Laid-open Kokai Patent (A)

(11)【公開番号】特 開
2001-278810(P2001-278810A)**(11)[KOKAI NUMBER]**Unexamined Japanese Patent
2001-278810(P2001-278810A)**(43)【公開日】**平成 1 3 年 1 0 月 1 0 日 (2 0
0 1 . 1 0 . 1 0)**(43)[DATE OF FIRST PUBLICATION]**

October 10, Heisei 13 (2001. 10.10)

(54)【発明の名称】

薬剤組成物の製造方法

(54)[TITLE OF THE INVENTION]The manufacturing method of a drug
composition**(51)【国際特許分類第7版】**

A61K 47/02

7/00

9/107

9/70 405

(51)[IPC 7]

A61K 47/02

7/00

9/107

9/70 405

【 F I 】

A61K 47/02

7/00 B

9/107

9/70 405

[FI]

A61K 47/02

7/00 B

9/107

9/70 405

【審査請求】 未請求

[REQUEST FOR EXAMINATION] No

【請求項の数】 4

[NUMBER OF CLAIMS] 4

【出願形態】 O L

[FORM OF APPLICATION] Electronic

【全頁数】 1 0

[NUMBER OF PAGES] 10

(21) 【出願番号】

(21)[APPLICATION NUMBER]

特

願

Japanese

Patent

Application

2000-88403(P2000-88403)

2000-88403(P2000-88403)

(22) 【出願日】

(22)[DATE OF FILING]

平成 1 2 年 3 月 2 8 日 (2 0 0
0 . 3 . 2 8)

March 28, Heisei 12 (2000. 3.28)

(71) 【出願人】

(71)[PATENTEE/ASSIGNEE]

【識別番号】

[ID CODE]

000006769

000006769

【氏名又は名称】

[NAME OR APPELLATION]

ライオン株式会社

Lion Corporation

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7
号

(72) 【発明者】

(72)[INVENTOR]

【氏名】

[NAME OR APPELLATION]

伊藤 武利

Ito, Taketoshi

【住所又は居所】

[ADDRESS OR DOMICILE]

東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7
号 ライオン株式会社内

(72) 【発明者】**(72)[INVENTOR]****【氏名】**

小林 美佳

[NAME OR APPELLATION]

Kobayashi, Mika

【住所又は居所】東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7
号 ライオン株式会社内**[ADDRESS OR DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

小出 倫正

[NAME OR APPELLATION]

Koide, Michimasa

【住所又は居所】東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7
号 ライオン株式会社内**[ADDRESS OR DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

菅藤 寿裕

[NAME OR APPELLATION]

Kanto, Toshihiro

【住所又は居所】東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7
号 ライオン株式会社内**[ADDRESS OR DOMICILE]****(72) 【発明者】****(72)[INVENTOR]****【氏名】**

大和 裕

[NAME OR APPELLATION]

Yamato, Hiroshi

【住所又は居所】東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7
号 ライオン株式会社内**[ADDRESS OR DOMICILE]**

(74) 【代理人】

(74)[AGENT]

【識別番号】

[ID CODE]

100059959

100059959

【弁理士】

[PATENT ATTORNEY]

【氏名又は名称】

[NAME OR APPELLATION]

中村 稔 (外 9 名)

Nakamura, Minoru (and 9 others)

【テーマコード (参考)】

[THEME CODE (REFERENCE)]

4C076

4C076

4C083

4C083

【F ターム (参考)】

[F TERM (REFERENCE)]

4C076 AA17 AA74 BB31 CC18

4C076 AA17 AA74 BB31 CC18 DD08F DD28F

DD08F DD28F DD28M DD29U

DD28M DD29U DD37T DD38A DD46A DD51Q

DD37T DD38A DD46A DD51Q

EE06G EE09F EE33G EE33P FF03 FF04 FF15

EE06G EE09F EE33G EE33P

FF16 FF17 FF35 FF43 FF52 FF56

FF03 FF04 FF15 FF16 FF17

4C083 AA122 AB242 AB382 AB441 AB442

FF35 FF43 FF52 FF56

AC022 AC072 AC122 AC132 AC182 AC402

4C083 AA122 AB242 AB382

AC422 AC432 AC532 AC542 AC582 AC642

AB441 AB442 AC022 AC072

AC812 AC852 AD042 AD092 AD112 AD272

AC122 AC132 AC182 AC402

AD352 AD532 CC02 CC05 DD12 DD27 DD31

AC422 AC432 AC532 AC542

EE01 EE03 EE06 EE10 FF05 FF06

AC582 AC642 AC812 AC852

AD042 AD092 AD112 AD272

AD352 AD532 CC02 CC05

DD12 DD27 DD31 EE01 EE03

EE06 EE10 FF05 FF06

(57) 【要約】

(57)[ABSTRACT OF THE DISCLOSURE]

【課題】

[SUBJECT OF THE INVENTION]

水難溶性薬物の有効性に優れた薬剤組成物の製造方法の提供。

Provision of the manufacturing method of a drug composition excellent in the effectiveness of a poor-water-solubility medicine.

【解決手段】

層状珪酸塩を分散してなる水及び水溶性有機溶剤からなる混合溶媒に水難溶性薬物を溶解させ、溶媒を除去及び／又は乾燥することを特徴とする薬剤組成物の製造方法。

[PROBLEM TO BE SOLVED]

It dissolves a poor-water-solubility medicine in the mixed solvent which is made of water and the water-soluble organic solvent into which a layered silicate is dispersed.

It removes and/or dries the solvent.

The manufacturing method of the drug composition characterized by the above-mentioned.

【特許請求の範囲】**[CLAIMS]****【請求項 1】**

層状珪酸塩を分散してなる水及び水溶性有機溶剤からなる混合溶媒に水難溶性薬物を溶解させ、溶媒を除去及び／又は乾燥することを特徴とする薬剤組成物の製造方法。

[CLAIM 1]

A manufacturing method of the drug composition, which dissolves a poor-water-solubility medicine in the mixed solvent which is made of the water and the water-soluble organic into which a layered silicate is dispersed, and removes and/or dries the solvent.

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法により得られた薬剤組成物を含有する医薬品組成物。

[CLAIM 2]

The pharmaceutical composition containing the drug composition obtained by the method of Claim 1.

【請求項 3】

請求項 1 記載の方法により得られた薬剤組成物を含有する化粧料組成物。

[CLAIM 3]

The cosmetics composition containing the drug composition obtained by the method of Claim 1.

【請求項 4】**[CLAIM 4]**

請求項 1 記載の方法により得られた薬剤組成物を含有する外用剤組成物。

The external preparation composition containing the drug composition obtained by the method of Claim 1.

【発明の詳細な説明】**[DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION]****【0001】****[0001]****【発明の属する技術分野】**

本発明は、医薬品及び化粧料組成物として好適に配合できる、層状珪酸塩と水難溶性薬物とを含有する薬剤組成物の製造方法に関する。

[TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION]

This invention relates to the manufacturing method of the drug composition containing a layered silicate and a poor-water-solubility medicine which can be suitably mixed as a pharmaceutical and a cosmetics composition.

【従来の技術】

水難溶性薬物は、皮膚外用剤や内服薬として生体に適用した場合、消化液等への溶解度が低い。ため経皮吸収性及び生体内での吸収性が悪く、即効性及び持続性に劣ることから薬物としての有効性が低いという問題を有する。そこで、水難溶性薬物の有効性を高めるために、例えばミリスチン酸イソプロピル等の油性成分に溶解させたりする技術や、水難溶性薬物を有機溶媒に溶解し、水膨潤性粘土鉱物を分散させることにより包接された薬物の水への溶解度を高め、有効性を向上させたりする技術（特開平 1 - 9 3 5 4 1 号公報）が提案されている。しかし

[PRIOR ART]

When it applies to a biological body as an external preparation for skin or an oral medicine, since the solubility to a digestive liquor etc. is low, a poor-water-solubility medicine has percutaneous absorbability and bad in vivo absorption, and since it is inferior to an immediate effect and a persistence, it has the problem that the effectiveness as a medicine is low.

Then, in order to raise the effectiveness of a poor-water-solubility medicine, it dissolves the technique which it dissolves, for example in oil-based component, such as an isopropyl myristate, and a poor-water-solubility medicine in an organic solvent, by distributing a water swellable clay mineral, it raises the solubility to the water of the medicine by which the inclusion was carried out, and the technique

ながら、これらの場合、油性成分由来の皮膚刺激が誘発されるため油性成分の配合量が限られ、結果として薬物の配合量が制限されたり、水難溶性薬物の安定性が悪く時間が経つと溶解度が低下してしまうため（J. Colloid Interface Sci., 146, 2, 556 (1991)）、水難溶性薬物の高い溶解度を長期に維持したまま製剤化することは困難であった。特に含水系の外用剤製剤（貼付剤、ローション、ゲル、クリーム、軟膏、点眼剤、点鼻剤、歯磨剤、洗口剤など）への水難溶性薬物の配合は極めて困難であった。そこで、生体内及び皮膚での水難溶性薬物の吸収性を改善して有効性をより向上させる技術が望まれていた。

【発明が解決しようとする課題】

本発明は上記事情に鑑みなされたもので、水難溶性薬物の有効性に優れた薬剤組成物の製造方法を提供することを目的とする。

【 0 0 0 2 】

【課題を解決するための手段】

(Unexamined-Japanese-Patent No. 1-93541) of improving effectiveness is proposed.

However, since the skin irritation derived from the oil-based component is induced in these cases, the blending quantity of the oil-based component is restricted, the blending quantity of a medicine is limited as a result.

Since solubility would fall if the stability of a poor-water-solubility medicine is bad and time passes (J. Colloid Interface Sci., 146, 2, 556 (1991)), it was difficult to formulate maintaining the high solubility of a poor-water-solubility medicine long-term.

Particularly blending of the poor-water-solubility medicine to the external preparation tablets (a patch, a lotion, the gel, cream, the salve, eyedrops, a nasal drop, a toothbrushing agent, a mouthwash, etc.) of a hydration type was very difficult.

Then, a technique of having improved absorption of the poor-water-solubility medicine in the living body in the skin, and improving effectiveness more was desired.

【PROBLEM TO BE SOLVED BY THE INVENTION】

It took this invention into consideration with the above-mentioned situation, it was made, and aims at providing the manufacturing method of a drug composition excellent in the effectiveness of a poor-water-solubility medicine.

【0002】

【MEANS TO SOLVE THE PROBLEM】

本発明者らは上記目的を達成するため鋭意検討した結果、モンモリロナイト等の層状珪酸塩と水難溶性薬物とを水溶液中で複合体化して水難溶性薬物を非晶質化することにより、水難溶性薬物非晶質体の溶解度が、薬物結晶体の溶解度よりも、実用上十分な期間高く維持され、薬剤組成物の主薬としての有効性が格段に向上することを見出し、本発明をなすに至った。即ち、本発明は、層状珪酸塩を水及び水溶性有機溶剤からなる混合溶媒に分散させ、水難溶性薬物を添加して攪拌した後、溶媒除去及び／又は乾燥することを特徴とする薬剤組成物の製造方法を提供する。

【発明の実施の形態】

本明細書において、水難溶性薬物とは、日本薬局方に規定される「やや溶けにくい」「溶けにくい」「極めて溶けにくい」「ほとんど溶けない」薬物をいう。具体的には、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、酢酸プレドニゾン、酢酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、吉草酸プレドニゾン、デ

The present inventors did earnest examination in order to attain the above-mentioned objective.

As a result, by creating a composite body of a layered silicate such as a montmorillonite and a poor-water-solubility medicine in an aqueous solution, and by making the poor-water-solubility medicine amorphous, it maintains solubility of the poor-water-solubility medicine amorphous body higher than the solubility of a medicine crystalline substance for a practically sufficient period.

It discovers that the effectiveness as a main ingredient of a drug composition improves markedly, it came to make this invention.

That is, this invention lets the mixed solvent which is made up of water and a water-soluble organic solvent disperse a layered silicate.

After adding and stirring a poor-water-solubility medicine, it solvent-removes and/or dries.

It provides the manufacturing method of the drug composition characterized by the above-mentioned.

[EMBODIMENT OF THE INVENTION]

In this specification, a poor-water-solubility medicine means a medicine which "is a little hard to melt", "is hard to melt", "is very hard to melt", "hardly melts" which are specified in the Japanese Pharmacopoeia.

Specifically, they are steroid-hormones agents, such as the hydrocortisone, hydrocortisone acetate, prednisolone, methylprednisolone, prednisolone acetate, acetic-acid propionic-acid hydrocortisone, the valeric-acid prednisolone, dexamethasone,

キサメタゾン、ベタメタゾン、
 トリアムシノロン、酢酸クロベ
 タゾン、プロピオン酸クロベ
 ザール、フルオシノニド、酢酸
 デキサメタゾン、吉草酸ベタメ
 タゾン、トリアムシノロンアセ
 トニドなどのステロイドホルモ
 ン剤；アスピリン、サリチル酸、
 アセトアミノフェン、サリチル
 酸メチル、サリチル酸グリコー
 ル、メフェナム酸、フルフェナ
 ム酸、インドメタシン、ジクロ
 フェナック、ケトプロフェン、
 イブプロフェン、フルルビプロ
 フェン、フェンプロフェン、ブ
 フェキサマック、ピロキシカム、
 オキシフェンブタゾン、メピリ
 ザール、イブプロフェンピコノ
 ール、クリダナク、フェニルブ
 タゾン、ナプロキセン、グリチ
 ルリチン、グリチルレチン酸、
 アズレン、カンフル、チモール、
 l-メントール、トルフェナム
 酸、サザピリン、アルクロフェ
 ナク、ジクロフェナク、スプロ
 フェン、ロキソプロフェン、ア
 セメタシン、メチアジン酸、プ
 ロチジン酸、スリンダク、プラ
 ノプロフェン、フェンチアザク、
 ジフルニサル、チアプロフェン
 酸、オキサプロジン、フェルビ
 ナク、ブフェキサマックなどの消
 炎鎮痛剤；塩酸ジブカイン、ア
 ミノ安息香酸エチル、塩酸プロ
 カイン、リドカイン、塩酸テト
 ラカイン、塩酸リドカイン、テ

betamethasone, triamcinolone, acetic-acid
 clobetasone, clobetasol propionate,
 fluocinonide, dexamethasone acetate,
 betamethasone valerate, and triamcinolone
 acetonide.;

Aspirin, salicylic acid, acetaminophen, methyl
 salicylate, salicylic-acid glycol, mefenamic acid,
 flufenamic acid, indometacin, diclofenac,
 ketoprofen, ibuprofen, flurbiprofen, fenpurofen,
 bufexamac, piroxicam, oxyphenbutazone,
 mepirizole, ibuprofen piconol, "kuridanaku",
 phenylbutazone, naproxen, glycyrrhizin,
 glycyrrhetic acid, azulene, camphor, thymol,
 l-menthol, tolfenamic acid, sasapyrine,
 alclofenac, anti-inflammatory agents, such as
 diclofenac, suprofen, loxoprofen, acemetacin,
 metiazinic acid, a protizinic acid, sulindac,
 pranoprofen, fentiazac, diflunisal, tiaprofenic
 acid, oxaprozin, felbinac, and bufexamac;

Local anaesthetics, such as hydrochloric-acid
 "jipukain", ethyl aminobenzoic acid, procaine
 hydrochloride, lidocaine, tetracaine
 hydrochloride, lidocaine hydrochloride, T-caine,
 benzyl alcohol, pramoxine hydrochloride,
 hydrochloric-acid catacaine, butanicaïne
 hydrochloride, piperocaine hydrochloride, and
 chlorobutanol;

Sedative hypnotic agents, such as barbitol,
 amobarbital, amobarbital sodium,
 phenobarbital, phenobarbital sodium,
 secobarbital sodium, pentobarbital calcium, a
 hexobarbital, triclofos, bromovalerylurea,
 glutethimide, methaqualone, perlapine,
 nitrazepam, estazolam, flurazepam
 hydrochloride, flunitrazepam, and estazolam;

Anticancer drugs, such as cyclophosphamide,

ーカイン、ベンジルアルコール、塩酸プラモキシン、塩酸カタカイン、塩酸ブタニカイン、塩酸ピペロカイン、クロロブタノール等の局所麻酔剤；バルビタール、アモバルビタール、アモバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、フェノバルビタールナトリウム、セコバルビタールナトリウム、ペントバルビタールカルシウム、ヘキソバルビタール、トリクロフォス、ブロムワレリル尿素、グルテチミド、メタカロン、ペルラピン、ニトラゼパム、エスタゾラム、塩酸フルラゼパム、フルニトラゼパム、エスタゾラム等の催眠鎮静剤；シクロフォスファミド、ブスルファン、パラアミノサリチル酸、5-フルオロウラシル、メルカプトプリン、テガフル、メトトレキサート、アザチオプリン、硫酸ビンブラスチン、塩酸ドキソルビシン、塩酸ブレオマイシン、マイトマイシンC、シクロスポリン、L-アスパラキナーゼ、シスプラチン等の抗悪性腫瘍剤；クロラムフェニコール、セフメタゾール、バシトラシン、ペニシリン、セファレキシン、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ナイスタチン、エリスロマイシン、硫酸フラジオマイシン等の抗生物質；酢酸トコフェロール、ニコチン酸ベンジルエステル、トラゾリ

busulfan, p-aminosalicylic acid, 5-fluorouracil, mercaptopurine, tegafur, methotrexate, azathioprine, vinblastine sulfate, doxorubicin hydrochloride, bleomycin hydrochloride, mitomycin C, cyclosporin, and L-Asparaginase and cisplatin;

Antibiotics, such as chloramphenicol, cefmetazole, bacitracin, penicillin, cefalexin, tetracycline, streptomycin, nystatin, erythromycin, and fradiomycin sulfate;

Blood-circulation promoters, such as tocopherol acetate, nicotinic-acid benzyl ester, tolazoline, verapamil, caffeine, cyclandelate, acetylcholine, and tocopherol nicotinate;

Drug for coronary vasodilations, such as nifedipine, dipyridamole, prenyl amine lactate, and efloxate;

Drug for epilepsy, such as phenytoin, the phenacemide, ethylphenacemide, ethotoin, primidone, fensuximide, nitrazepan, clonazepan, and carbamazepine;

Antibiotics such as tolnaftate

Drug for skeletal muscle relaxants, such as chlorzoxazone, fenopropamate;

Drug for anti-histamines, such as diphenhydramine and mequitazine;

Cardiotonics such as digoxin, digitoxin, ubidecarenone;

Antiarrhythmic agents, such as phenytoin and disopyramide;

Drug for diuretics, such as polythiazide, spironolactone, and chlorthalidone;

Drug for anti-hypertensives, such as deserpidine, recerpin, mebutamate;

Hormone, such as prostaglandin F₂ (alpha) danazol and mepitiostane;

ン、ベラパミル、カフェイン、シクランデレート、アセチルコリン、ニコチン酸トコフェロール等の血行促進剤；ニフェジピン、ジピリダモル、プレニルアミンラクテート、エフロキセートなどの冠血管拡張用薬剤；フェニトイン、フェナセミド、エチルフェナセミド、エトトイン、プリミドン、フェンサクシミド、ニトラゼバン、クロナゼバン、カルバマゼピンなどの抗テンカン用薬剤；トルナフテートなどの抗生物質；クロゾバゾン、フェノプロパメートなどの骨格筋弛緩用薬剤；ジフェンヒドรามイン、メタキジンなどの抗ヒスタミン用薬剤；ジゴキシン、ジゴトキシン、コビデカレノンなどの強心用薬剤；フェニトイン、ジソピラミドなどの不整脈用薬剤；ポリチアジド、スピロノラクトン、クロルタリドンなどの利尿用薬剤；デセルピジン、メプタメ、レセルビン、メプタメートなどの血圧降下用薬剤；プロスタグランジンF₂αダナゾール、メピチオスタンなどのホルモン；等が例示されるが、これらに限定されるものではない。

Although these etc. are shown, it is not limited to these.

【0003】

更に、皮膚外用剤として使用される、エラグ酸などの美白剤、ベンゾフェノンなどの紫外線吸

[0003]

Furthermore, the poor-water-solubility medicine for cosmetics, such as root-of-a-tooth caries preventives, such as singlet-oxygen elimination

収剤、カロチンやトコフェロールなどの一重項酸素消去剤又は抗酸化剤、ピロクトンオラミンなどの歯根う蝕防止剤等の化粧品用の水難溶性薬物も例示される。これらの薬物は単独で又は2種以上を適宜組み合わせで使用することができる。本発明の場合、上記薬物の中でも、薬物分子内にカルボキシル基及び／又は水酸基及び／又はアミノ基及び／又はアミド基を有する薬物が好適であり、特に、通常、消炎鎮痛剤、抗炎症剤、角質溶解剤等の皮膚疾患及び／又はケアに有効な成分とされている薬物、例えばトルフェナム酸、メフェナム酸、フルフェナム酸、サリチル酸、アスピリン、サザピリン、アルクロフェナク、ジクロフェナク、スプロフェン、ロキソプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェンプロフェン、グリチルレチン酸、インドメタシン、アセメタシン、メチアジン酸、プロチジン酸、スリンダク、プラノプロフェン、フェンチアザク、ジフルニサル、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ピロキシカム、フェルビナク、ブフェキサマク等の水難溶性薬物がより好適であり、これらの中でも特にインドメタシン、フルルビプロフェン、フェルビナク、ジク

agents, such as ultraviolet absorbers, such as skin-whitening agents used as an external preparation for skin, such as an ellagic acid, and benzophenone, carotene, and a tocopherol, or an antioxidant, and a piroctone olamine, is also shown.

These medicines are by itself or it can use them in combination of 2 or more types as appropriate.

In the case of this invention, the medicine which has a carboxyl group, a hydroxyl group, an amino group, and/or an amide group in medicine intramolecular among the above-mentioned medicine is suitable.

The medicine particularly used as dermatological disorders, such as anti-inflammatory agent, an anti inflammatory agent, and keratolysis agent, and/or the component effective in a care usually, for example, tolfenamic acid, mefenamic acid, flufenamic acid, salicylic acid, aspirin, sasapyrine, alclofenac, diclofenac, suprofen, loxoprofen, ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, ketoprofen, fenpurofen, glycyrrhetic acid, indometacin, poor-water-solubility medicines, such as acemetacin, metiazinic acid, protizinic acid, sulindac, pranoprofen, fentiazac, diflunisal, tiaprofenic acid, oxaprozin, piroxicam, felbinac, and bufexamac are more suitable.

Particularly among these, indometacin, flurbiprofen, felbinac, diclofenac, bufexamac, etc. are especially suitable.

Indometacin is used most suitably.

ロフェナク、ブフェキサマク等
 が特に好適であり、インドメタ
 シンが最も好適に使用される。

【0004】

本発明は、更に、少なくとも1種の層状珪酸塩を用いるものである。層状珪酸塩はその層間に水難溶性薬物を包接することにより、水難溶性薬物の溶解度を高め、製剤中での配合量を高めることができる。具体的には、ベントナイト、モンモリロナイト、バイデライト、ノントロナイト、サポナイト、ヘクトライト、ソーコナイト、スチーブンスサイト等のスメクタイト系粘土鉱物、タルク、マイカ等の粘土鉱物、ジ珪酸塩、アイラーアイト、マカタイト、マガジアイト、ケニヤアイト等の層状珪酸塩、またはこれらの有機及び／又は無機イオン交換体、表面改質体を挙げることができ、これらは単独で又は2種以上を適宜組み合わせ用いられる。このようなスメクタイト系粘土鉱物は、天然より産出されるものとしては、例えばモンモリロナイトを含有する製品として、(株)豊順洋行からベントナイトW、ベンゲル、クニミネ工業(株)からクニピアG及びクニピアF、アメリカンコロイド社からウエスタンポンド、ドレッサーミネラルズ社からのイエローストーン

[0004]

At least 1 type of layered silicate is further used for this invention.

By carrying out the inclusion of the poor-water-solubility medicine to the intercalation, a layered silicate can raise the solubility of a poor-water-solubility medicine, and can raise the blending quantity in a tablet.

Specifically, the smectite type clay minerals, such as a bentonite, a montmorillonite, a beidellite, a nontronite, a saponite, a hectorite, a sauconite, and a stevensite, clay minerals, such as a talc, and a mica, the layered silicates, such as the di silicate, "airaaito", a makatite, "magajaito", and a kenyaite, or these organic and/or an inorganic ion exchangers, and the surface-reforming body can be mentioned.

These are used independently, or in combination of 2 or more types as appropriate.

As that by which such a smectite type clay mineral is produced from nature, for example, as a product containing a montmorillonite, it is Bentonite W from Hojun Yoko, as the product which contains saponites, such as a yellow stone from Kunipia G and Kunipia F, the Western pound from an American colloid company, and a dresser minerals company, from "bengeru" and "kuriminee" Business, as the product which contains hectorites, such as the bi- cam T, Veegum HV, Veegum F, and Veegum K, from Vanderbilt company, from an American colloid company, it

等、サポナイトを含有する製品として、バンダービルド社からビーカムT、ビーガムHV、ビーガムF及びビーガムK等、ヘクトライトを含有する製品として、アメリカンコロイド社からヘクタブライトAW、ヘクタブライト200及びベントンEW、ナショナルリード社からマカロイドなどが市販されている。また、合成スメクタイト系粘土鉱物も各種販売されており、水澤化学工業（株）社からイオナイトH、コープケミカル（株）社からルーセントライトSWN、SAN、ラポルテインダストリー社からラポナイトなどが市販されている。

【0005】

また、上記スメクタイト系粘土鉱物としては、酸性白土のアルカリ処理物も用いることができる。即ち、通常、酸性白土とは、1%水溶液分散液のpHが5～6以下、(1)膨潤度が10ml/2g以下、 SiO_2 と Al_2O_3 の含有量がモル比で $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3=6\sim10$ のものを指し、このような酸性白土としては、新潟県中条、小戸、上赤谷、糸魚川産の酸性白土、山形県水津産、川崎、松根、上赤谷、三川、青梅、上砂見産の酸性白土等の他、これらの酸性白土と類似の性質を示す英国産の

hectare-bright-AW(s), and passes, and "makaraido" etc. is marketed from "hekutaburaito" 200 and Benton EW, and the national lead company.

Moreover, various synthetic smectite type clay minerals are also sold. From Mizuwsawa Chemical Industries company, Ionite H is marketed, from CO-OP CHEMICAL CO., LTD., "ru-sentaito" SWN, SAN are marketed, from Laporte industry company, laponite etc. is marketed.

[0005]

Moreover, as the above-mentioned smectite type clay mineral, it can also use the alkali-treatment thing of an acid clay.

That is, an acid clay is usually a clay which pH of 1% aqueous solution dispersion is less than 5 to 6, which (1) degree of swelling is 10 ml / 2g or less, the content of SiO_2 , and Al_2O_3 satisfies $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3=6-10$ by molar ratio. As such an acid clay, acid clays from Nakajo, Kodo, Kamiakadani, Itoigawa in Niigata Prefecture, acid clays from Suizusan, Kawasaki, Matsune, Kamiakadani, Mikawa, Ome, Kamisunami in Yamagata Prefecture, Fuller's earth from U.K. which shows a characteristic similar to these acid clays, Floride earth from US, and the Warkelerde etc. from Germany are mentioned.

Fuller's earth、米国産の Floride earth、ドイツ産の Warkelerde 等が挙げられる。酸性白土中に存在する交換性の陽イオンとしてはナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、鉄イオン、カルシウムイオン、アルミニウムイオン等がある。これらの酸性白土はアルカリ処理することにより、上記スメクタイト系粘土鉱物と同様に配合することができる。これらのうち、モンモリロナイト、バイデライト、ノントロナイト、サポナイト、ヘクトライト、ソーコナイト、スチーブンサイトが好ましく、モンモリロナイト、サポナイト、ヘクトライト、スチーブンサイトがより好ましい。

【0006】

また、本発明の水溶性有機溶媒とは、日本薬局方に規定される溶解度の試験法で、水に対して「極めて溶けやすい」「溶けやすい」に分類される有機溶媒をいう。具体的には、メタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、アセトニトリル、ジメチルスルフォキシド、グリセリンカーボネート、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、酢酸、ピリジン、ジエチルエーテル等を挙げることができ、これらは単独で又は2種以上を適宜組み合わせ用

As a cation of the convertibility which exists in an acid white under ground, there are a sodium ion, a potassium ion, a magnesium ion, an iron ion, calcium ion, an aluminum ion, etc.

By treating, it can mix these acid clais like the above-mentioned smectite type clay mineral.

Among these, montmorillonite, a beidellite, a nontronite, a saponite, a hectorite, a sauconite, and a stevensite are desirable, and a montmorillonite, a saponite, a hectorite, and a stevensite are more preferable.

[0006]

Moreover, the water-soluble organic solvent of this invention means the organic solvent classified according to the method of examining the solubility specified to the Japanese Pharmacopoeia for "being very easy to melt" and "being easy to melt" to water.

Specifically methanol, ethanol, a propanol, acetone, the acetonitrile, a dimethyl sulfoxide, a glycerol carbonate, tetrahydrofuran, a dimethylformamide, a dioxane, an acetic acid, a pyridine, the diethyl ether, etc. can be mentioned. These are used independently, or in combination of 2 or more types as appropriate. Particularly ethanol is used suitably.

As for the mix ratio (mass ratio) of a

いられ、特にエタノールが好適に使用される。水溶性有機溶媒と水との混合比（質量比）は、水溶性有機溶媒：水＝５：９５～９５：１であるのが好ましく、より好ましくは１０：９０～７０：３０、さらに好ましくは１０：９０～４５：５５である。水と水溶性有機溶媒との比がこの範囲内にあると、層状珪酸塩と水難溶性薬物非晶質体との複合体としたときの薬物の製剤中での溶解度が高いまま長期間維持されるので好ましい。

【０００７】

本発明の薬剤組成物は、以下のようにして製造される。まず、上記薬物と層状珪酸塩を、エタノールなどの水溶性有機溶媒を含む水溶液中で混合、溶解する。水溶性有機溶媒水溶液に溶解・分散させる薬物濃度、層状珪酸塩濃度は特に制限はないが、薬物が十分均一に溶解する濃度とすることが好ましい。その後、水溶液を除去し、濃縮あるいは乾燥する。その方法としては、特に制限されるものではなく、例えば、エバポレーター等を用いて薬物の劣化温度以下の温度で溶媒を除去する方法や、真空乾燥法、凍結乾燥法等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。上記方法で濃縮、乾燥する際、有機溶媒が初めに

water-soluble organic solvent and water, it is desirable that it is water-soluble organic-solvent:water =5:95-95:1, more preferably, it is 10:90-70:30, furthermore, preferably it is 10:90-45:55.

Since it will maintain for a long period while the solubility in the tablet of the medicine when considering it as the composite body of a layered silicate and the poor-water-solubility medicine amorphous body has been high if the ratio of water and a water-soluble organic solvent is within the limits of this, it is desirable.

[0007]

The drug composition of this invention is manufactured as follows.

First, in the aqueous solution containing water-soluble organic solvents, such as ethanol, it mixes and dissolves the above-mentioned medicine and a layered silicate.

Although the concentration of drug and layered silicate concentration which it dissolves and distributes do not have limitation in particular in a water-soluble organic-solvent aqueous solution, it is desirable to consider it as concentration which a medicine dissolves uniformly enough.

After that, it removes an aqueous solution, it concentrates or dries.

Although the method of not limiting and removing the solvent at the temperature below the degradation temperature of a medicine particularly as an its method using an evaporator etc. for example, the vacuum-drying

除去されるため、水難溶性薬物が過飽和となり、本発明の層状珪酸塩／薬物複合体薬物組成物が得られる。水及び水溶性有機溶媒は、水難溶性薬物の溶解度未満になるまで除去すれば良いが、好ましくは溶媒中の薬物溶解量が配合量の30%以下、好ましくは10%以下、より好ましくは5%以下となるまで除去することが好ましい。本発明の薬物組成物は、このまま液状またはペースト状または、さらに溶媒を除去し、粉体として用いることができる。また、水難溶性薬物と層状珪酸塩との配合割合は特に制限されるものではなく、薬物の種類、層状珪酸塩の種類、製剤の剤型、適用方法などにより適宜選定することができるが、上記薬物と層状珪酸塩との配合割合（質量比）が、薬物：層状珪酸塩＝10：1～1：100とするのが好ましく、特に3：1～1：100とすると好適である。なお、上記薬物と層状珪酸塩との配合割合は、各成分の2種以上を配合する場合は合計量による。

method, the lyophilization, etc. are mentioned, it is not limited to these.

Since an organic solvent is first removed when concentrating and drying by the above-mentioned method, a poor-water-solubility medicine becomes supersaturated, the layered silicate / medicine composite-body medicine composition of this invention are obtained.

What is sufficient is just to remove water and a water-soluble organic solvent until it becomes under the solubility of a poor-water-solubility medicine.

However, preferably the medicine dissolution amount in the solvent is 30 % or less of a blending quantity, preferably it is 10 % or less, removing is desirable until it becomes 5 % or less more preferably.

The medicine composition of this invention can be used as a liquid or a paste, furthermore, a fine particle by removing its solvent.

Moreover, the mixture ratio in particular of a poor-water-solubility medicine and a layered silicate is not limited, and it can specify it suitably by the kind of medicine, the kind of layered silicate, the formulation of a tablet, the application method, etc.

However, as the mixture ratio (mass ratio) of the above-mentioned medicine and a layered silicate, it is desirable to satisfy (the medicine: the layered silicate)=10:1-1:100, and it is particularly suitable if 3:1-1:100.

In addition, the mixture ratio of the above-mentioned medicine and a layered silicate is based on a total amount, when mixing 2 or more types of each component.

【0008】

本発明の薬剤組成物は、医薬品、化粧料組成物等（製剤）に配合し、水難溶性薬物の経皮、粘膜など体内への吸収性が優れた製剤を得ることができる。医薬品、化粧品製剤中の、上記薬物、上記層状珪酸塩の配合量は特に制限されるものではなく、例えば上記薬物の配合量は、外用剤、内服薬の薬効成分・有効成分としての薬物有効量であり、通常製剤組成物全体に対して0.01～10質量%（以下、%とする）であるのが好ましく、より好ましくは0.1～5%とする。と好適である。また、上記層状珪酸塩の配合量（2種以上を配合する場合は合計量）は、通常製剤組成物全体に対して0.01～10%、好ましくは0.01～7%、より好ましくは0.01～5%とすると好適である。

【0009】

本発明の薬剤組成物は、その剤型が特に制限されるものではなく、例えば貼付剤、ローション剤、ゲル（ジェル）剤、クリーム剤、軟膏、点眼剤、点鼻剤、歯磨剤、洗口剤などの剤型に調製される各種皮膚粘膜外用剤基

[0008]

It mixes the drug composition of this invention with a pharmaceutical, a cosmetics composition (tablet), etc., it can obtain the tablet excellent in absorption to the inside of the body, such as a percutaneous of a poor-water-solubility medicine, and a mucous membrane.

The blending quantity in particular of the above-mentioned medicine in a pharmaceutical and a cosmetics tablet and the above-mentioned layered silicate is not limited, and the blending quantity of the above-mentioned medicine is medicine effective dose as external preparation, and the drug component and active ingredient of an oral medicine.

Usually, it is desirable that it is 0.01 to 10 mass % (it considers it as % hereafter) to the tablet whole composition, it is suitable more preferably if 0.1 to 5%.

Moreover, the blending quantity of the above-mentioned layered silicate (a total amount when mixing 2 or more types) is usually 0.01 to 10% against the whole tablet composition, preferably 0.01 to 7%, it is more preferably suitable if 0.01 to 5%.

[0009]

The formulation is not limited, and it can prepare particularly the drug composition of this invention as the oral oral medicine base prepared by formulation, such as various skin mucous-membrane external preparation bases prepared by formulation, such as a patch, the lotion, a gel (gel) agent, a cream agent, salve,

剤、顆粒、錠剤、液剤などの剤型に調製される経口内服薬基剤、坐薬基剤として調製することができ、特に貼付基剤として好適である。

【0010】

なお、本発明の薬剤組成物は、本発明の効果を損なわない限り、上記必須成分以外に必要なに応じて通常薬剤組成物に用いられる成分を適宜配合することができる。例えば貼付基剤として調製する場合、必要に応じて、高分子化合物、硬化剤、硬化調整剤、上記層状珪酸塩以外の無機粉体、香料、植物抽出物、温感付与成分・清涼化剤、上記薬物以外の薬効成分、保湿剤、乳化剤、防腐剤等を配合することができる。

【0011】

ここで、高分子化合物としては、例えばゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキサイド、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、アラ

eyedrops, a nasal drop, a toothbrushing agent, and a mouthwash, a granule, a tablet, and a liquid agent, and a suppository base, and it is suitable particularly as a sticking base.

[0010]

In addition, the drug composition of this invention can mix suitably the component usually used for a drug composition as required in addition to the above-mentioned essential component, unless the effect of this invention is impaired.

For example, when preparing as a sticking base, it can mix drug components other than inorganic fine particles other than a high molecular compound, a hardener, a hardening conditioner, and the above-mentioned layered silicate, a fragrance, a plant extract, the warm-feeling providing component and a refreshing agent, and the above-mentioned medicine, a moisturizer, an emulsifier, an antiseptic, etc. as required.

[0011]

Here, as a high molecular compound, they are gelatin and a polyacrylic acid, for example, a sodium polyacrylate, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, a polyethylene oxide, a sodium carboxymethylcellulose, a hydroxy-propyl cellulose, a hydroxyethyl cellulose, methylcellulose, a sodium alginate, a xanthan gum, arabia gum, a tiger cant cam, karaya gum, a maleic anhydride copolymer, polyethyleneglycol, a butyl acrylate, the acrylic acid isobutyl, the acrylic acid hexyl, the acrylic

ビヤガム、トラカントカム、カラヤガム、無水マレイン酸共重合体、ポリエチレングリコール、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリル、天然ゴム、合成イソプレングム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、ポリオルガノシロキサンなどのシリコンゴム等が挙げられる。これらは単独で又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。

【0012】

硬化剤としては、例えばケイ酸アルミン酸マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、ジヒドロキシアルミニウムアミノ

acid octyl, acrylic acid diethyl hexyl, the acrylic acid isooctyl, decyl acrylate, the acrylic acid isodecyl, the acrylic acid lauryl, the acrylic acid stearyl, methyl methacrylate, the methacrylic acid butyl, the methacrylic acid isobutyl, a methacrylic acid 2-ethylhexyl, the methacrylic acid isooctyl, the methacrylic acid isodecyl, lauryl methacrylate, stearyl methacrylate, a natural rubber, a synthetic isoprene rubber, silicone rubbers, such as a polyisobutylene, a polyvinyl ether, a polyurethane, a polybutadiene, a styrene-butadiene copolymer, a styrene-isoprene copolymer, and a polyorganosiloxane, etc. are mentioned.

These are by itself or it can use them in combination of 2 or more types as appropriate.

[0012]

As a hardener, aluminium compounds, such as a silicic-acid magnesium aluminate, hydroxylation alumina magnesium, magnesium aluminometasilicate, a synthetic hydro talcite, a dihydroxy aluminum amino acetate, a potassium alum, an ammonium alum, aluminum

アセテート、カリウムみょうばん、アンモニウムみょうばん、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、硫酸アルミニウムカリウム、合成ケイ酸アルミニウム、塩化アルミニウム、メタケイ酸アルミニウム、リン酸カルシウム、ケイ酸マグネシウムなどのアルミニウム化合物、マグネシウム化合物、カルシウム化合物等が挙げられ、これらの金属を含む複塩等の水溶性或いは水難溶性化合物の1種又は2種以上を用いることができる。上記硬化剤による硬化を調整する硬化調整剤としては、例えばクエン酸、リンゴ酸、酒石酸、エデト酸二ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム等を挙げることができる。上記層状珪酸塩以外の無機粉体として、例えば、酸化亜鉛、酸化チタン、無水ケイ酸等を挙げることができる。香料としては、例えばウイキョウ油、ヒマシ油、ハッカ油、ハッカハク油、ダイウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、チミアン油、テレピン油、ヘノボジ油、ヤマジン油、ユーカリ油、ラベンダー油、レモン油、オレンジ油、トウカ油、ペルカモット油、ローズ油、シトロネラ油、レモングラス油、樟脳油、ゼラニウム油等が挙げられる。

【0013】

hydroxide, a calcium hydroxide, the aluminum potassium sulfate, synthetic aluminium silicate, aluminium chloride, metasilicic-acid aluminum, a calcium phosphate, and magnesium silicate, a magnesium compound, calcium compound, etc. are mentioned, for example, it can use the one or more of water solubility, such as a double salt containing these metals, or a poor-water-solubility compound.

As the hardening conditioner which adjusts the hardening by the above-mentioned hardener, citric acid, malic acid, tartaric acid, disodium edetate, sodium pyrophosphate, etc. can be mentioned.

As inorganic fine particles other than the above-mentioned layered silicate, zinc oxide, a titanium oxide, a silicic acid anhydride, etc. can be mentioned.

As a fragrance, a fennel oil, a castor oil, a mentha oil, a "hakkahaku" oil, an anisi-stellati-fructus oil, a cinnamon oil, a clove oil, a thyme oil, and an oil of turpentine, a "henopoji" oil, a climax gin oil, an eucalyptus oil, a lavender oil, a lemon oil, an orange oil, a "touka" oil, a "perukamoto" oil, a rose oil, a citronella oil, a lemon grass oil, a camphor oil, a geranium oil, etc. can be mentioned.

[0013]

植物抽出物としては、例えばアロエ、アニス、アンジェリカ、安息香、イモートル、カミツレ、カモミール、ガーリック、カルダモン、ガルバナム、キャラウェイ、キャロットシード、グアヤックウッド、グレープフルーツ、サイプレス、サンダルウッド、シダーウッド、ジュニパー、スターアニス、セージ、ゼラニウム、セロリ、タイム、タラゴン、テレピン、乳香、バイオレット、パイン、パセリ、パーチ、パチュリー、バラ、ヒソップ、フェンネル、ブラックペッパー、ボダイジュ花、没薬、ヤロウ、レモン、レモングラス、ローズマリー、ローレル、シモツケキク、シモツケソウ、ヤグルマキク、アーモンド、アザミ、アルニカ、イトスキ、ウイキョウ、エニシダ、エリカ、オオグルマ、カラシ、カロコン、カンズイ、キクニガナ、キンセンカ、クサノオウ、クレソン、ゲンカ、ゲンチアナ、サリランボ、シカゼンシ、シラカバ、シダ、シツリシ、ショウノウ、ショウリク、ジンギョウ、スモモ、セイヨウナシ、セイヨウヒメスノキ、タイソウ、タクシャ、タンポポ、チモ、チャービル、チョレイ、テンモンドウ、トウガシ、ノイバラ、ノラニンジン、ハゴロモグサ、ハッカ、トネリコ、ヒメオドリコソウ、ヒメスイパ、プ

As a plant extract, they are aloe, the anise, an angelica, and the benzoin, for example, an immortelle, a camomile, a camomile, a garlic, a cardamom, a galbanum, caraway, a carrot seed, guaiac wood, a grapefruit, "saiburesu", a sandalwood, a cedar wood, a juniper, a star-anise, the SAGE, a geranium, celery, a time, a tarragon, a turpentine, an olibanum, a violet, a pine, parsley, "pachi", a patouli, a looseness, a hyssop, fennel, black pepper, a linden flower, the myrrh, a *Achillea milleforium*, lemon, lemon grass, a rosemary, a laurel, a *Spiraea-japonica chrysanthemum*, a *Filipendula multijuga*, a *centaurea cyanus*, an almond, a thistle, arnica, "itosuki", fennel, the *scoparius*, erica, the elecampane, the mustard, a *trichosantis radix*, a kansui, a chicory (*Cichorium intybus*), a *Calendula arvensis*, a *chelidonium majus*, watercress, lilac daphne flower bud, *Gentiana*, "sariranpo", "shikazenshi", a white birch, the fern, *tribuli fructus*, a camphor, *phytolacca esculenta*, *gentiana macrophylla*, a plum, a pear, *vaccinium myrtillus*, a jujube, *asparagi radix*, *tene alisma rhizome*, a dandelion, an *anemarrhenae rhizoma*, a char pill, and a *Polyporus umbellatus*, *benincasae semen*, a noy para, *daucus carota*, a *alchemilla vulgaris*, mint, a *Fraxinus japonica*, it can mention the extract from a *Lamium purpureum*, "himesuipa", "pukujou", borago, a mugwort, *Origanum majorana*, a melissa, an *Akebia stem*, a peach, "yadoriki", a eucalyptus, a coix seed, lavender, "renkyo", a horseradish, etc.

Among these, particularly the extract from a camomile, the SAGE, parsley, a rosemary, a

クゾウ、ポリジ、マグワート、マヨラナ、メリッサ、モクツウ、モモ、ヤドリキ、ユーカリ、ヨクイニン、ラベンダー、レンキョウ、ワサビダイコン等からの抽出物を挙げることができる。これらの中でも、特にカモミール、セージ、パセリ、ローズマリー、シモツケキク、シモツケソウ、ヤグルマギク、アニス、ローレル、アンジェリカ、フエンネル、ハッカ（ペパーミント、レモンバーム）、ラベンダー、タイム等からの抽出物が好適である。このような抽出物の具体的な成分として、例えば、モノテルペン炭化水素、シネオール、ボルネオール、他にカンファール（樟脳）、リナノール、ペルペノール、フラボノイド類、コリン、アミノ酸、タンニン、植物酸、脂肪酸、青酸配糖体、サリチル酸誘導体、サルピン、縮合タンニン、フェノール酸、カルノシン酸、トリテルペン酸、ツヨン、サルペン、ピネン、アピオール、アピオリン、ミリスチシン、クマリン、カマアズレン、ファルネセン、ピサポロール、グラニオール、オイゲノール、テルペン、フェランドリン、アネトール、メントール、メントン、リモネン、シトラール、シトロネラール、オイゲノールアセテート等を挙げることができる。

Spiraea-japonica chrysanthemum, a *Filipendula multijuga*, a *Centaurea cyanus*, the anise, a laurel, an angelica, fennel, mint (peppermint, lemon balm), lavender, a time, etc. is suitable.

As detailed component of such an extract, it is a monoterpenes hydrocarbon, for example, they are a camphor (camphor) and a linalool to the cineole, the borneol, and others, "perupeno-ru", flavonoids, a choline, an amino acid, tannin, vegetable acid, the fatty acid, nitrilglycoside, salicylic acid derivatives, "sarupin", condensation tannin, a phenolic acid, a carnosine acid, a triterpenes acid, a thujone, "sarupen", a pinene, "apio-ru", an apio phosphorus, the myristicin, the cumarin, a chamazulene, farnesene, a "pisaporo-ru", geraniol, the eugenol, a terpene, "ferandorin", the anethole, menthol, the menton, the limonene, the citral, the citronellal, an eugenol acetate, etc. can be mentioned.

【0014】

温感付与物質としては、例えば、カプシコシド、カプサイシン、カプサイシノイド、ジヒドロキシカプサイシン、カプサンチン等のカプサイシン類似体、トウカラシエキス、トウカラシチンキ、トウガラシ末などのトウガラシ由来の温感付与物質、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸β-ブトキシエチル、N-アシルバニルルアミド、ノニル酸バニルルアミドなどが挙げられる。また、清涼化剤としては、N-エチル-p-メンタン-カルボキシアミド、p-メンタン-3,8-ジオール、1-イソプレゴール、1-メンチルグリセリルエーテル等のメントール誘導体などが挙げられる。

【0015】

保湿剤としては、例えばグリセリン、ソルビトール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール等を挙げることができる。乳化剤としては、脂肪酸石けん、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、アルキル硫酸塩、N-アシルメチルタウリン塩、アルキルアンモニウム塩、酢酸ベタイン、ポリオキシエチレンアルキルエーテ

[0014]

As warm-feeling providing matter, the warm-feeling providing matter derived from red peppers, such as capsaicin analogue, such as "kaphishikoshido", capsaicin, a capsaicinoid, dihydroxy capsaicin, and a capsanthin, toe mustard extract, toe mustard tincture, and a red-pepper powder, a nicotinic-acid benzyl, the nicotinic-acid (beta)-butoxy ethyl, N-acyl vanillyl amido, a nonylic-acid vanillyl amido, etc. are mentioned, for example.

Moreover, as a refreshing agent, menthol derivative, such as an N-ethyl-p-menthane-carboxy amido, the p-menthane-3,8-diol, 1-isopulegol, and 1-menthyl glyceryl ether, etc. can be mentioned.

[0015]

As a moisturizer, glycerol, sorbitol, 1,3-butylene glycol, a propylene glycol, etc. can be mentioned.

As an emulsifier, polyoxyalkylene alkyl ether, such as fatty-acid soap, sorbitan fatty acid ester, glycerine fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, an alkyl sulfate, N-acyl methyl taurine salt, an alkyl ammonium salt, acetic-acid betaine, polyoxyethylene alkyl ether, and polyoxyethylene polyoxypropylene alkyl ether, propylene glycol fatty acid ester, the vitamin derivative, a glycyrrhetic acid, glycyrrhetic acids, these derivative, etc. can be

ル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等のポリオキシアルキレンアルキルエーテル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ビタミン誘導体、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸及びこれらの誘導体等が挙げられ、具体的にはソルビタンモノオレート、グリセリルモノオレート、デカグリセリルモノオレート、ジグリセリルジオレート、ヘキサグリセリルモノラウレート、プロピレングリコールモノステアレート、POE (20) ソルビタンモノオレート、POE (25) ラウリルエーテル、POE (60) ソルビットテトラオレート、POE (40) モノステアレート、POE (10) オレイルエーテル、POE (10) ノニルフェニルエーテル、POE (50) 硬化ヒマシ油、POE (5) オレイン酸アミド、ラウリル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル硫酸ナトリウム、POEアルキルエーテル酢酸ナトリウム、トリPOE (10) アルキルエーテルリン酸、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、卵黄、レシチン、イミダゾリニウムベタイン、セバシン酸ジエチル等が挙げられる。

mentioned, they are a sorbitan mono-olate, the glyceryl mono-olate, and a deca glyceryl mono-olate specifically, a diglyceryl diolate, hexa glyceryl mono-laurate, a propylene-glycol mono-stearate, a POE-(20) sorbitan mono-olate, a POE- (25) lauryl ether, a POE-(60) sorbitol tetra-olate, a POE-(40) mono-stearate, POE-(10) oleyl ether, a POE-(10) nonylphenyl ether, POE- (50) hydrogenated castor oil, POE- (5) oleic amide, sodium lauryl sulfate, POE- alkyl-ether sodium sulfate, POE- alkyl-ether sodium acetate, the tri POE-(10) alkyl-ether phosphoric acid, a stearyl-chloride trimethyl ammonium, the benzalkonium chloride, the lauryl dimethylamino acetic-acid betaine, a yolk, a lecithin, an imidazolinium betaine, a sebacic-acid diethyl, etc. can be mentioned.

【0016】

防腐剤としては、安息香酸、安息香酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、硫酸オキシキノリン、クレゾール、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。更に、必要に応じ各種配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロンーインデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂などの粘着付与剤、液状ポリプテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソプレン、液状ポリアクリレート、ラテックスなどの可塑剤、架橋ゲル化剤として種々の多価金属塩、ジアルデヒドデンプン等の有機架橋化剤、有効成分の安定配合剤として、流動パラフィン、植物油、豚脂、牛脂、高級アルコール、高級脂肪酸、活性剤等の適宜成分を配合することができる。

【0017】

上記貼付基剤の支持体としては、貼付剤に通常使用される支持体が用いられる。このような支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニルー塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレンー酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩

[0016]

As an antiseptic, they are a benzoic acid, a sodium benzoate, the benzalkonium chloride, a salicylic acid, methyl parahydroxybenzoate, the propylparaben, a sulfuric-acid oxyquinoline, cresol, sodium-citrate etc. can be mentioned.

Furthermore, a liquid paraffin, a vegetable oil, the lard, beef tallow, a higher alcohol, a higher fatty acid, an activator, etc. can mix the component suitably if needed as the organic crosslinking-ized agents, such as polyvalent metallic salt various as plasticizers, such as tackifiers, such as various compounding ingredients, for example, the rosin type resin, a polyterpene resin, a cumarone indene resin, petroleum type resin, and terpene phenol resin, a liquid polybutene, petroleum, lanolin, a liquid polyisoprene, a liquid polyacrylate, and a latex, and a crosslinking gelatinizer, and dialdehyde starch, and a stable compounding ingredient of an active ingredient.

[0017]

As a support medium of the above-mentioned sticking base, the support medium usually used for a patch is used.

As a raw material of such a support medium, there are the cellulose acetate, an ethyl cellulose, a polyethylene terephthalate, a vinyl-acetate- vinyl-chloride- polymer, nylon, ethylene- vinyl-acetate copolymer, the plasticization PVC, a polyurethane,

化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは例えば単層のシート（フィルム）や二枚以上の積層（ラミネート）体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布としても利用してもよい。

polyethylene, polyvinylidene chloride, aluminum, etc.

These are used as the sheet (film) of a mono layer, or the laminate (lamination) body of two or more sheets.

It is sufficient to utilize raw materials other than aluminum also as a woven fabric or a nonwoven fabric.

【0018】

更に、例えば軟膏剤及びローション剤等の液剤として使用する場合、上記任意成分に加え、基剤としての溶媒、油成分、グリコール類、界面活性剤などを配合することができ、具体的には、溶媒として、例えば水、エタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、アセトン、ベンジルアルコール等、油成分として、例えばラノリン、硬化油、レシチン、プラスチック、流動パラフィン、オレイン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ミツロウ、パラフィンワックス、マイクロクリスタリンワックス、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、セバチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、スクワラン、スクワレン、セタノール、ステアリアルアルコール、オレイルアルコール、ヘキサデシルアルコール、シリコン油等、グリコール類と

[0018]

Further, for example, when using it as liquid agents, such as salve and lotion, in addition to the above-mentioned component as desired, it can mix the solvent as a base, the oil component, glycols, a surface active agent, etc., and it is as solvent specifically, as oil component, such as water, ethanol, propyl alcohol, isopropyl alcohol, acetone, and benzyl alcohol, for example, lanolin, hardened oil, a lecithin, a "purasuchipe-su", a liquid paraffin, an oleic acid, a stearic acid, the myristic acid, a palmitic acid, beeswax, a paraffine wax, microcrystalline wax, an adipic acid diisopropyl, an isopropyl myristate, a sebacic-acid isopropyl, an isopropyl palmitate, as glycols, such as squalane, a squalene, a cetanol, stearyl alcohol, oleyl alcohol, hexa decyl alcohol, and a silicone oil, for example, it is polyoxyethylene alkyl ether as surface active agents, such as glycerol and a propylene glycol, for example, polyoxyalkylene alkyl ether, such as polyoxyethylene polyoxypropylene alkyl ether, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene glycerine fatty acid ester,

して、例えばグリセリン、プロピレングリコール等、界面活性剤として、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル等のポリオキシアルキレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンフィトステロール、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル等を配合することができる。また、ゲル剤の場合、上記液剤の任意成分に加え、更にカルボキシビニルポリマー、グリセリンモノオレエート等のゲル化剤を添加することができる。更に、他の剤型の薬剤組成物もその種類に応じた成分を用いて通常の方法で製造することができる。上記任意成分の各配合量は、本発明の効果を損なわない範囲で常用量とすることができる。

【 0 0 1 9 】

本発明の薬剤組成物を用いて医薬品組成物又は化粧品組成物を

polyoxyethylene-glycol fatty acid ester, it can mix a polyoxyethylene glycol ether, a polyoxyethylene alkylphenyl ether, the polyoxyethylene phytosterol, sorbitan fatty acid ester, glycerine fatty acid ester, etc.

Moreover, in the case of a gel agent, in addition to the component of the above-mentioned liquid agent as desired, it can add gelatinizers, such as carboxy vinyl polymer and a glycerol mono-oleate, further.

Furthermore, it can also manufacture the drug composition of other formulation by the usual method using the component according to the kind.

Each blending quantity of the above-mentioned component as desired can be made into the amount of daily use in the range which does not impair the effect of this invention.

[0019]

When obtaining a pharmaceutical composition or a cosmetics composition using the drug

得る場合、その調製方法は特に制限されるものではなく、各種剤型の常法に従って調製することができる。例えば貼付基剤として使用する場合、上記各任意成分と本発明の薬物／層状珪酸塩複合体とを練合してペースト状に調製して、これを上記支持体に塗布し、必要によりポリエチレンフィルム等のフエイシングを被覆することによって得られるものである。軟膏剤又は液剤として調製する場合も、常法によって製造し得、軟膏剤であれば、例えば上記各任意成分を上記溶剤に順次添加し、本発明の薬物／層状珪酸塩複合体と適宜時間混練することによって調製することができる。液剤であれば、例えば上記各任意成分と本発明の薬物／層状珪酸塩複合体とを上記溶剤に順次添加、溶解・分散することによって調製することができる。ゲル剤を調製する場合も、常法によって製造し得、例えばゲル化剤以外の上記各任意成分と本発明の薬物／層状珪酸塩複合体とを上記溶剤に順次添加、溶解した後、ゲル化剤を添加してゲル化させることによって調製することができる。

【 0 0 2 0 】

composition of this invention, the preparation method in particular is not limited and it can prepare it according to the conventional method of various formulation.

For example, when using it as a sticking base, it kneads each said component as desired, and the medicine / layered silicate composite body of this invention, and prepares in the shape of a paste, it applies this to the above-mentioned support medium, it is obtained by coating facings, such as a polyethylene film, if necessary.

Also when preparing as the salve or a liquid agent, it can manufacture by a conventional method, if it is the salve, it will carry out sequential adding of each said component as desired at the above-mentioned solvent, for example, it can prepare by carrying out a time mixing suitably with the medicine / layered silicate composite body of this invention, and if it is a liquid agent, it can prepare each said component as desired, and the medicine / layered silicate composite body of this invention sequential adding, melting, and by dispersing to the above-mentioned solvent, for example.

Also when preparing a gel agent, it can manufacture by a conventional method, for example, after sequential-adding each said component as desired other than a gelatinizer, and the medicine / layered silicate composite body of this invention to the above-mentioned solvent and dissolving, it can prepare by adding and gelatinizing a gelatinizer.

[0020]

【発明の効果】

本発明の方法により得られる薬剤組成物は、非晶質化された上記薬物の組成物中における安定性が格段に良いので、製造当初の薬効が維持されている上、これを公知の上記薬物配合の薬剤と同様にして皮膚に塗布、塗抹して、または内服して用いることにより、上記薬物が速やかに且つ持続的に吸収され、このような優れた吸収性によって速効性及び持続性に優れた薬効が得られる。更に外用剤として用いる場合には皮膚刺激性の問題がなく使用感に優れる。

【 0 0 2 1 】**【実施例】**

以下、実験例、実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【実験例 1】モンモリロナイト（水沢化学工業（株）社製ベンクレ SL）4 g をエタノール 35 質量%水溶液 1500 g 中に分散し、24 時間攪拌後、インドメタシン（水難溶性薬物）1 g を溶解し、更に 24 時間攪拌後、ロータリーエバポレーターで 40℃にて溶媒を十分に留去した。残留したモンモリロナイ

[ADVANTAGE OF THE INVENTION]

Since the drug composition obtained by the method of this invention has the markedly good stability in the composition of the above-mentioned medicine made amorphous, when the drug activity of the time of manufacture is maintained, it applies and paints out this on the skin like the drug of the above-mentioned medicine blending of public knowledge, or by taking and using, the above-mentioned medicine is absorbed promptly and continuously, immediately effective and the drug activity excellent in the persistence are obtained by such outstanding absorption.

Furthermore, when using as external preparation, there is no problem of skin irritation and it excels in sense of use.

[0021]**[EXAMPLES]**

Hereafter, the example of experiment and an Example are shown, it specifically demonstrates this invention.

This invention is not limited to the following Example.

[Experimental example 1]

It dispersed 4g of Montmorillonite ("benkure"-SL by Mizuwsawa-Chemical-Industries company) in 1500g of an aqueous solution which had 35 mass % of ethanol, it dissolved 1g of Indometacin (poor-water-solubility medicine) after churning for 24 hours, it fully distilled the solvent at 40 degrees C by the rotating evaporator after another churning for 24 hours.

トとインドメタシンとの複合体の、理学電気(株)社製X線回折装置RINT2000にて測定したX線回折ピークは、モンモリロナイト由来のピークのみで、インドメタシンは非晶質化していた。上記複合体1500mgをクエン酸バッファーでpH=4.5に調製した水溶液1000gに分散し、40℃の恒温槽中で保存した。分散液を経時でサンプリングし、遠心分離機(日立(株)社製...HIMAC SCR18B)にて16000rpm、1時間遠心分離し、上清のインドメタシン濃度を(吸光度計島津(株)社製...UV-160)にて測定した。

[実験例2] モンモリロナイト(水沢化学工業(株)社製ベンクレールSL) 4gをエタノール35質量%水溶液1500g中に分散し、24時間攪拌後、インドメタシン1gを溶解し、更に24時間攪拌後、ロータリーエバポレーターで40℃にて残存溶媒量が10gになるまで除去した。残留したモンモリロナイトとインドメタシンとの複合体含有スラリーのX線回折ピークは、モンモリロナイト由来のピークのみで、インドメタシンは非晶質化していた。上記複合体含有スラリー4500mgをクエン酸バッファーでpH=4.5に調製した水溶液1000g

The X-ray-diffraction peak of the composite body of the montmorillonite and indometacin remained, which was measured with the X-ray-diffraction apparatus RINT2000 by Rigaku corporation, was only a peak derived from a montmorillonite, and it had made the indometacin amorphous.

It dispersed 1500 mg of the above-mentioned composite bodies in 1000g of an aqueous solutions prepared to have pH=4.5 with the citric-acid buffer, it preserved in a 40-degree C thermostat.

It sampled the dispersion liquid over time, it centrifuged at 16000 rpm with a centrifuge (made by Hitachi... HIMAC SCR 18B) for 1 hour, it measured indometacin concentration of supernatant by (spectrophotometer made by Shimadzu Co., Ltd. company ... UV-160).

[Experimental example 2]

It disperses Montmorillonite ("benkure"- SL by Mizuwsawa-Chemical-Industries company) 4g in the 35 mass % aqueous solution 1500g of ethanol, it dissolves Indometacin 1g after 24-hour churning, it distilled after 24 more hour churning until the amount of residual solvent was set to 10g at 40 degrees C by the rotating evaporator.

The X-ray-diffraction peak of the composite-body content slurry of the montmorillonite and indometacin which remained is only a peak derived from a montmorillonite, and it had formed the indometacin into un-quality.

It disperses the above-mentioned composite-body content slurry 4500 mg in 1000g of aqueous solutions prepared to pH=4.5

に分散し、実験例 1 と同様に溶解度を経時で測定した。

with the citric-acid buffer, like the experimental example 1, it was time-dependent and measured solubility.

【比較例 1】**[COMPARATIVE EXAMPLE 1]****【0022】**

モンモリロナイト（水沢化学工業（株）社製ベンクレースＬ）４ｇを試薬１級のエタノール（純度９６質量％）１５００ｇ中に分散し、２４時間攪拌後、インドメタシン（水難溶性薬物）１ｇを溶解し、更に２４時間攪拌後、ロータリーエバポレーターで４０℃にて溶媒を十分に留去した。残留したモンモリロナイトとインドメタシンとの複合体のＸ線回折ピークは、モンモリロナイト由来のピークのみで、インドメタシンは非晶質化していた。複合体の溶解度を実験例１と同様に経時で測定した。

【比較例 2】結晶性インドメタシン（SIGMA）３００ｍｇをクエン酸バッファーで pH=4.5 に調製した水溶液１０００ｇに分散し、実験例 1 と同様に溶解度を経時で測定した。

【実験例 3】ヘクトライト（ラポルテインダストリー社製、ラポナイト X L G）３ｇとブフェキサマク（水難溶性薬物）１ｇを実験例 1 と同様に複合化した。複合体の X 線回折ピークは、ヘクトライト由来のピークのみ

[0022]

It disperses Montmorillonite ("benkure"- SL by Mizuwsawa-Chemical-Industries company) 4g in ethanol (purity of 96 mass %) 1500g of reagent primary, it dissolves Indometacin (poor-water-solubility medicine) 1g after 24-hour churning, it fully distilled the solvent at 40 degrees C by the rotating evaporator after 24 more hour churning.

The X-ray-diffraction peak of the composite body of the montmorillonite and indometacin which remained is only a peak derived from a montmorillonite, and it had made the indometacin amorphous.

It was time-dependent like the experimental example 1, and measured the solubility of a composite body.

[Comparative Example 2]

It disperses crystalline indometacin (SIGMA) 300 mg in 1000g of aqueous solutions prepared to pH=4.5 with the citric-acid buffer, like the experimental example 1, it was time-dependent and measured solubility.

[Experimental example 3]

It composed Hectorite (the Laporte industry company make, laponite X L G) 3g and Bufexamac (poor-water-solubility medicine) 1g like the experimental example 1.

The X-ray-diffraction peak of a composite body is only a peak derived from a hectorite, and it

で、ブフェキサマクは非晶質化していた。複合体 1200mg をクエン酸バッファーで pH=4.5 に調製した水溶液 1000g に分散し、実験例 1 と同様に溶解度を経時で測定した。

【比較例 3】結晶性ブフェキサマク (SIGMA) 300mg をクエン酸バッファーで pH=4.5 に調製した水溶液 1000g に分散し、実験例 1 と同様に溶解度を経時で測定した。

had made the bufexamac amorphous.

It disperses 1200 mg of composite bodies in 1000g of aqueous solutions prepared to pH=4.5 with the citric-acid buffer, like the experimental example 1, it was time-dependent and measured solubility.

[Comparative Example 3]

It disperses crystalline bufexamac (SIGMA) 300 mg in 1000g of aqueous solutions prepared to pH=4.5 with the citric-acid buffer, like the experimental example 1, it was time-dependent and measured solubility.

【0023】

【表 1】

表 1 水難溶性薬物の溶解度を経時変化

保存時間 (40℃)

1 時間 6 カ月
実験例 1 インドメタシンの溶解度 (ppm) 12
12

実験例 2 インドメタシンの溶解度 (ppm) 12
12

比較例 1 インドメタシンの溶解度 (ppm) 6
5

比較例 2 インドメタシンの溶解度 (ppm) 4
4

実験例 3 ブフェキサマクの溶

[0023]

[TABLE 1]

Table 1 Variation with time of solubility of poor-water-solubility medicine

Reserve time (40 degrees C)

1 hour Six months

Experimental example 1 Solubility of an indometacin (ppm) 12 12

Experimental example 2 Solubility of an indometacin (ppm) 12 12

Comparative Example 1 Solubility of an indometacin (ppm) 6

Comparative Example 2 Solubility of an indometacin (ppm) 4

Experimental example 3 Solubility of a bufexamac (ppm) 200 200

解度 (p p m) 2 0 0
2 0 0

比較例 3	ブフェキサマク	の溶	Comparative Example 3	Solubility of a
解度 (p p m)	1 0 0		bufexamac (ppm)	100
1 0 0				100

【 0 0 2 4 】

表 1 に示すように、エタノール 35 質量%水溶液から調製したインドメタシン非晶質体/モンモリロナイト複合体、ブフェキサマク非晶質体/ヘクトライト複合体が、各薬物の結晶質体単独の溶解度よりも高い溶解度を実用上十分な期間維持し、試薬 1 級エタノール（純度 96 質量%）から調製した各薬物/層状珪酸塩複合体は経時で溶解度が低下することを確認した。

[0024]

The indometacin amorphous body / montmorillonite composite body, and the bufexamac amorphous body / hectorite composite body prepared from the 35 mass % aqueous solution of ethanol as shown in Table 1 maintain solubility higher than the solubility of the crystalline body of each medicine for a practically sufficient period.

Each medicine / layered silicate composite body prepared from reagent primary ethanol (purity of 96 mass %) were time-dependent, and it checked that solubility fell.

【 0 0 2 5 】

〔実施例 1、比較例 6、7〕表 2 に示す各成分を常法に従いヘンシエルミキサーにより混合攪拌して、実施例 1 及び比較例 6、7 の貼付基剤を調製した。各基剤を不織布上に 100 g/m² になるように均一に塗布して、ポリエチレンフィルム of フエーシングを施し、貼付剤を製造した。各貼付剤を密閉パッケージングし、40℃の恒温槽中で 4 ヶ月保存し、保存後の各貼付剤につき下記方法に従って血中濃度測定を測定して薬物の有効性

[0025]

[Example 1, Comparative example 6, 7]

According to the conventional method, it mixed and stirred each component shown in Table 2 with the Henschel mixer, and prepared the sticking bases for Example 1 and Comparative Example 6 and 7.

It applies each of the bases uniformly so that it became 100 g/m² on a nonwoven fabric, it gave the facing of a polyethylene film, it manufactured a patch.

It carried out the sealing packaging of each patch, it preserved for four months in a 40-degree C thermostat, according to the following method, it measured the blood-level

(速効性、持続性)、皮膚刺激性を評価した。結果を表2に併記する。いずれも、優れた有効性、低刺激性を有し、使用感も優れることが認められた。なお、以下の表において、POEはポリオキシエチレンを意味し、POPはポリオキシプロピレンを意味する。

【0026】

<血中濃度測定> ウィスター系雄性ラット(5~6週齢) 10匹を一群として実験に供した。ラットは実験前日に背部を剃毛した。実験当日、剃毛した部分に5×8cmの大きさとした貼付剤を貼った後、個別ケージで飼育した。試料を適用後、2時間後及び8時間後にラットの血液を採取した。採取した血液は、常法に従って高速液体クロマトグラフィー分析に供し、予め定めておいた検量線より各薬物の血中濃度を算出した。試料適用後2時間後の血中濃度を各薬物の薬効の速効性の指標とし、試料適用後8時間後の血中濃度を各薬物の薬効の持続性の指標とした。

【0027】

measurement for each patch after storage, and evaluated the effectiveness (immediate action, persistence) of a medicine, and skin irritation.

It wrote its result together into Table 2.

It was admitted that all had the outstanding effectiveness and low irritation, and the sense of use was also excellent.

In addition, in the following tables, POE means polyoxyethylene, POP means polyoxypropylene.

[0026]

<Blood-level measurement>

It used in experiment by making ten Wister male rats (5 to 6 week-old) into a group.

The rat shaved the back part on the experiment previous day.

After sticking the patch made into the size of 5*8 cm on the shaved part on the experiment day, it bred in the individual cage.

After applying a sample, it collected the blood of rat 2 hours and 8 hours afterward.

According to a conventional method, it uses the collected blood in a high-performance-liquid-chromatography analysis, it computed the blood level of each medicine from the analytical curve defined beforehand.

Let the blood level 2 hours after after sample application be the medicinal immediately effective index of each medicine, it made the blood level 8 hours after after sample application into the medicinal sustainable index of each medicine.

[0027]

<皮膚刺激性試験> 雄性のウサギを試験に供した。検体投与前に、健康状態が良好なウサギを選択し、背部をバリカンで除毛後、10匹を使用動物として選定した。試料を2.5×2.5cmの大きさにカットし、ウサギの除毛背部に貼付し、24時間後に検体を除去した。皮膚反応の観察は、検体を除去した後24時間後に行った。判定は以下に示す判定基準に従って評点をつけ、平均値を算出した。皮膚刺激性の平均点が4.0以上において使用感が良好と判断した。

<A test of skin irritation>

It used the rabbit of a male in the test.

Before a specimen administration, state of health chooses a good rabbit, it specified ten animals for the back part as a use animal after depilation by hair clipper.

It cuts a sample into the size of 2.5*2.5 cm, it sticks on the depilation back part of a rabbit, it removed specimen 24 hours afterward.

After the observation of the skin reaction removed the specimen, it performed it 24 hours afterward.

The evaluation computed the attachment and the average value for the rating in accordance with the criterion shown below.

The average mark of skin irritation judged that sense of use was good or more in 4.0.

【0028】

判定基準 <紅斑>

評点

紅 斑 な し
5
ごく弱い紅斑
4

明瞭な紅斑
3
中～強度の紅斑
2
極めて強度な紅斑
1

[0028]

Criterion <Rash>

Rating

With no rash 5
Very weak rash 4

Clear rash 3
Rash of the in-strength 2
Very strength rash 1

【0029】

【表2】

[0029]

[TABLE 2]

表 2

単位：質量%

	実施例 1	比較例 6	比較例 7
実験例 1 のインドメタシン/モンモリロナイト複合体	2.5		
比較例 1 のインドメタシン/モンモリロナイト複合体		2.5	
比較例 2 の結晶性インドメタシン			0.5
l-メントール	0.5	0.5	0.5
POE(25)ラウリルエーテル	1	1	1
ポリアクリル酸	4	4	4
ポリアクリル酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4	4	4
ポリビニルアルコール	1	1	1
グリセリン	15	15	15
ソルビトール	5	5	5
酸化チタン	0.5	0.5	0.5
ヒマシ油	1	1	1
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム	0.025	0.025	0.025
精製水	バランス	バランス	バランス
合計(質量%)	100	100	100
pH	4.5	4.5	4.5
2 時間後の血中濃度($\mu\text{g/ml}$)	15.5	9.3	5.9
8 時間後の血中濃度($\mu\text{g/ml}$)	29.4	19.7	11.8
皮膚刺激性	4.9	4.9	4.0

表: Table

単位: Unit

質量%: Mass %

実施例: Example

比較例: Comparative Example

実験例 1 のインドメタシン/モンモリロナイト複合体:

Indometacin/montmorillonite composite body in experimental example 1

比較例 1 のインドメタシン/モンモリロナイト複合体:

Indometacin/montmorillonite composite body in Comparative Example 1

比較例の結晶性インドメタシン: Crystalline indometacin in Comparative Example

l-メントール: l-menthol

POE(25)ラウリルエーテル: POE- (25) lauryl ether

ポリアクリル酸: Polyacrylic acid

ポリアクリル酸ナトリウム: Sodium polyacrylate

カルボキシメチルセルロースナトリウム: Sodium carboxymethylcellulose

ポリビニルアルコール: Polyvinyl alcohol

グリセリン: Glycerol

ソルビトール: Sorbitol

酸化チタン: Titanium oxide

ヒマシ油: Castor oil

エチレンジアミン四酢酸ナトリウム: Ethylene-diamine-tetra-acetic acid
disodium salt

精製水: Purified water

バランス: Balance

合計: Total

2 時間後の血中濃度: Blood-level after 2 hours

8 時間後の血中濃度: Blood-level after 8 hours

皮膚刺激性: Skin irritation

【0030】

[実施例 2～5] 表 3 に示す各成分を実施例 1 と同様にして貼付剤を製造した。いずれも、実施例 1 と同様の優れた有効性、低刺激性を有し、使用感も優れることが認められた。なお、薬物と層状珪酸塩の複合体は、実験例 1 と同様に調整した。

[0030]

[Example 2-5]

It manufactured the patch for each component shown in Table 3 like Example 1.

All have the outstanding effectiveness similar to Example 1, and low irritation, it was admitted that sense of use was also excellent.

In addition, it adjusted the composite body of a medicine and a layered silicate like the experimental example 1.

【表 3】

[TABLE 3]

表3 単位：質量%

	実施例			
	2	3	4	5
フルルビプロフェン/モンモリロナイト複合体	2.5			
フェルビナク/スチーブンスイト複合体		2.5		
ジクロフェナク/サポナイト複合体			2.5	
ブフェキサマク/ヘクトライト複合体				1
l-メントール	0.5	1	0.5	0.5
クロタミトン				2
ホリルベート80	2			
POE(60)硬化ヒマシ油		1.5		
モノラウリン酸ホリエチレングリコール(10)			1	
POE(20)POP(4)セチルエーテル				1.5
ホリアクリル酸	4	4	4	4
ホリアクリル酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4	4	4	4
ホリビニルアルコール		1	1	1
ホリエチレングリコール(400)			5	5
グリセリン	15	15	15	15
ソルビトール	2.5	5	2.5	5
酸化チタン	0.5	0.5	0.5	0.5
カオリン			0.1	
ヒマシ油	1	0.05		1
珪酸アルミン酸マグネシウム	0.05	0.025	0.025	0.05
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム	0.025			0.025
アルミニウムグリシネート		1	1.5	
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス
合計(質量%)	100	100	100	100
pH	4.5	3.5	4.6	4.5

表: Table

単位: Unit

質量%: Mass %

実施例: Example

フルルビプロフェン/モンモリロナイト複合体: Flurbiprofen/Montmorillonite composite body

フェルビナク/スチーブンスイト複合体: Felbinac/stevensite composite body

ジクロフェナク/サポナイト複合体: Diclofenac/saponite composite body

ブフェキサマク/ヘクトライト複合体: Bufexamac/hectorite composite body

l-メントール: l-menthol

クロタミトン: Crotamiton

ポリソルベート 80: Polysorbate 80
POE(60)硬化ヒマシ油: POE(60) Hydrogenated castor oil
モノラウリン酸ポリエチレングリコール: Monolaurin acid polyethyleneglycol
POE(20)POP(4)セチルエーテル: POE(20)POP(4) cetyl ether
ポリアクリル酸: Polyacrylic acid
ポリアクリル酸ナトリウム: Sodium polyacrylate
カルボキシメチルセルロースナトリウム: Sodium carboxymethylcellulose
ポリビニルアルコール: Polyvinyl alcohol
ポリエチレングリコール: Polyethyleneglycol
グリセリン: Glycerol
ソルビトール: Sorbitol
酸化チタン: Titanium oxide
カオリン: Kaolin
ヒマシ油: Castor oil
珪酸アルミン酸マグネシウム: Silicic-acid magnesium aluminate
エチレンジアミン四酢酸ナトリウム: Ethylene-diamine-tetra-acetic acid
disodium salt
アルミニウムグリシネート: Aluminum glycinate
精製水: Purified water
バランス: Balance
合計: Total

【 0 0 3 1 】

[実施例 6 ～ 1 0] 表 4 に示す各成分を用いて、常法に従いクリーム剤を調製した。いずれも、実施例 1 と同様の優れた有効性、低刺激性を有し、使用感も優れることが認められた。なお、薬物と層状珪酸塩の複合体は、薬物：層状珪酸塩の比以外は、実験例 1 と同様に調整した。

[0031]

[Example 6-10]

According to the conventional method, it prepared the cream agent using each component shown in Table 4.

All have the outstanding effectiveness similar to Example 1, and low irritation, it was admitted that sense of use was also excellent.

In addition, it adjusted the composite body of a medicine and a layered silicate similar to the experimental example 1 except for the ratio of (medicine:layered silicate).

【表 4】

[TABLE 4]

単位：質量%

表 4	実施例				
	6	7	8	9	10
インドメタシン/モンモリロナイト複合体(1:2)	0.6				
フルルビプロフェン/スチーブンサイト複合体(1:10)		2.2			
フェルビナク/サポナイト複合体(1:8)			2.7		
イブプロフェン/ヘクトライト複合体(1:6)				3.5	
ブフェキサマク/ヘクトライト複合体(1:4)					5
l-メントール	1	1	1	0.5	0.5
POE(20)セチルエーテル	2	2	2	2	2
モノステアリン酸グリセリン	1	1	1	1	1
流動パラフィン	5	5	5	5	5
セタノール	5	5	5	5	5
脂肪酸トリグリセリド	3	3	3	3	3
グリセリン	6	6	6	6	6
トリエタノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ポリエチレングリコール(200)	2		2		
ポリアクリル酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
キサンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	バランス				
合計(質量%)	100	100	100	100	100

表: Table

単位: Unit

質量%: Mass %

実施例: Example

インドメタシン/モンモリロナイト複合体: Indometacin/montmorillonite composite body

フルルビプロフェン/スチーブンサイト複合体: Flurbiprofen/stevensite composite body

フェルビナク/サポナイト複合体: Felbinac/saponite composite body

イブプロフェン/ヘクトライト複合体: Ibuprofen/hectorite composite body

ブフェキサマク/ヘクトライト複合体: Bufexamac/hectorite composite body

l-メントール: l-menthol

POE(20)セチルエーテル: POE(20) Cetyl ether

モノステアリン酸グリセリン: Glyceryl monostearate

流動パラフィン: Liquid paraffin

セタノール: Cetanol

脂肪酸トリグリセリド: Fatty acid triglyceride

グリセリン: Glycerol

トリエタノールアミン: Triethanolamine

ポリエチレングリコール: Polyethyleneglycol

ポリアクリル酸: Polyacrylic acid

キタンサンガム: Xanthan gum

カルボキシメチルセルロースナトリウム: Sodium carboxymethylcellulose

精製水: Purified water

バランス: Balance

合計: Total

THOMSON SCIENTIFIC TERMS AND CONDITIONS

Thomson Scientific Ltd shall not in any circumstances be liable or responsible for the completeness or accuracy of any Thomson Scientific translation and will not be liable for any direct, indirect, consequential or economic loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation by any customer.

Thomson Scientific Ltd. is part of The Thomson Corporation

Please visit our website:

["www.THOMSONDERWENT.COM"](http://www.THOMSONDERWENT.COM) (English)

["www.thomsonscientific.jp"](http://www.thomsonscientific.jp) (Japanese)